

Prosjektoppgave i medisin

Mohammad Farhan Anwar

Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet - 2010

Nytt diagnoseregister for pasienter med arvelige netthinnesykdommer – første steg mot nye behandlingsmuligheter

Introduksjon

Arvelige netthinnesykdommer er relativt sjeldne og forårsaket av et bredt spekter av mutasjoner. Frem til begynnelsen av nittitallet var diagnostikk basert på kliniske funn, arvegang og elektrofysiologiske undersøkelser av netthinnen. Det er frem til i dag funnet mutasjoner i over 190 gener som forårsaker arvelige netthinnesykdommer. I 1992 ble den første mutasjonen i rhodopsin genet identifisert. Etter hvert er over hundre mutasjoner funnet i rhodopsin genet alene.

Det finnes ingen oversikt over pasienter i Norge med arvelige netthinnesykdommer men basert på internasjonal statistikk kan det finnes om lag to tusen personer i Norge som lider av en eller annen form for arvelig netthinnesykdom.

Den vanligste sykdomsgruppen er Retinitis Pigmentosa (RP), som er en samlebetegnelse for en rekke progressive netthinnesykdommer med redusert mørkesyn, innsnevret synsfelt og etter hvert tap av sentral syn. Andre arvelige netthinnesykdommer er for eksempel Stargardt sykdom som påvirker sentralsynet og Lebers kongenitale amaurosis (LCA) som er den alvorligste formen med medfødt blindhet eller meget sterkt redusert syn.

Det finnes ingen kurativ behandling for arvelige netthinnesykdommer, men det har skjedd et gjennombrudd i forskningen innenfor dette feltet, hvor det blant annet er vist god effekt av genterapi på LCA, og det er store forventninger til denne behandlingsformen og flere andre behandlingsmuligheter. Det er derfor av stor viktighet at denne pasientgruppen kartlegges for å være best mulig forberedt på nye behandlingsmuligheter for de forskjellige lidelser.

Materiale og metode

Denne artikkelen er basert på søk i Pubmed, samt innsamling av data fra pasienter som har vært til utredning på Øyeavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

Arvelige netthinnesykdommer

Retinitis pigmentosa

Retinitis pigmentosa er den mest vanlige av arvelige netthinnesykdommer, og er en heterogen gruppe av arvelige netthinnesykdommer karakterisert av progressiv stav-tapp degenerasjon (1). Tilstanden nedarves vanligvis med autosomal dominant, autosomal recessiv, eller kjønnsbundet arv (X-linket RP). Affiserte pasienter rapporterer redusert nattesyn og vanskeligheter med mørkeradaptasjon i barn- og ungdomsalder, tap av midtperifert og deretter perifert synsfelt i tidlig voksenalder, utvikling av tunnelsyn og til slutt tap av sentral syn. Den kjønnsbundne formen er mest alvorlig med blindhet i tidlig voksen alder mens andre former kan ha mer gunstig utvikling med bevarelse av sentralsyn frem til pensjonistalder. Elektroretinogrammet (ERG) viser større tap av staver i forhold til tapper. Majoriteten utvikler også sentral posterior subkapsulært katarakt og noen har cystoid makulødem. Rundt 20 prosent av pasientene har assosiert hørselstap (Usher syndrom)(2).

Mutasjoner i over 45 gener står for 50-60 prosent av sykdomstilfellene. De vanligste genene involvert er rhodopsin genet, Usher IIA genet og RPGR genet. Disse genene kan blant annet påvirke fototransduksjonskaskaden, vitamin A metabolismen og fotoreseptorstrukturen. En foreløpig liste over gener som forårsaker retinitis pigmentosa er å finne på RetNets nettside: www.sph.uth.tmc.edu/retnet (2).

Lebers kongenitale amaurosis

Lebers kongenitale amaurosis (LCA) er en viktig form av kongenital blindhet, og er karakterisert av synstap, nystagmus og alvorlig retinal dysfunksjon. Prevalensen for sykdommen internasjonalt er 3 av 100.000 nyfødte barn. LCA utgjør 5 % av alle arvelige netthinnesykdommer og omtrent 20 % av barn som går på blindeskoler har denne sykdommen. Til dags dato har 15 gener blitt identifisert som forårsaker LCA.

Genproduktene utfører ulike biokjemiske funksjoner i de retinale gangveiene og defekter i genproduktene leder derfor til en overlappende fenotype. Denne overlappende fenotypen sammen med andre årsaker til tidlig blindhet gjør diagnostiseringen av LCA kompleks. Det er viktig å få utført elektroretinogram (ERG) som er utslukket hos alle pasienter med LCA. De longitudinelle studiene av synsevnen ved LCA viser at den er primært stabil, med et fåtall som viser forverring og i noen få tilfeller er det sett forbedring. Stort sett er synstapet ved LCA alvorlig og tidlig. (3;4)

Tapp-stav dystrofier

Tapp-stav dystrofier er arvelige retinale dystrofier som tilhører gruppen pigmentære retinopatier. Tapp-stav dystrofiene karakteriseres av retinale pigmentflekker som er synlige ved funduseksaminasjon, og som hovedsakelig er lokalisert til makularegionen. I kontrast til klassisk RP, hvor stavene degenererer først og deretter tappene, er rekkefølgen omvendt ved tapp-stav degenerasjoner. Det vil si at tappene degenererer før stavene, og i noen tilfeller degenererer både tappene og stavene samtidig. Dette impliserer følgende symptomer: redusert synsstyrke, fargesynsdefekter, lysømfintlighet og svekket sensitivitet i det sentrale synsfeltet, senere etterfulgt av progressivt tap av perifert syn og nattblindhet. Det kliniske forløpet av tapp-stav degenerasjoner er

alvorligere og raskere enn stav-tapp degenerasjoner (RP), og fører til raskere juridisk blindhet og uførhet. I endestadiet er ikke tapp-stav degenerasjoner forskjellige fra stav-tapp degenerasjoner. Tapp-stav degenerasjoner er hovedsakelig ikke-syndromiske, men de kan også være en del av flere syndromer. Ikke-syndromiske tapp-stav degenerasjoner er genetisk heterogene. Ti gener og tre loci har blitt identifisert så langt. De fire genene som oftest er årsak til tapp-stav degenerasjoner er ABCA4, CRX, GUCY2D og RPGR. (5)

Stargardts sykdom

Begrepet Stargardts sykdom er reservert for tilfeller som presenterer med makuladegenerasjon og synstap før 20 års alder med flekker begrenset til den bakre polen. Begrepet fundus flavimaculatus brukes hvis sykdommen begynner senere i livet, flekkene er spredt utover i fundus og synsstyrken er relativt bevart. Stargardts sykdom og fundus flavimaculatus er forårsaket av mutasjoner i ABCR (ABCA4) genet på den korte armen av kromosom 1. Mutasjoner i dette genet har også blitt attribuert til noen tilfeller av tapp-stav dystrofier, RP og aldersrelatert makuladegenerasjon. (6)

Best vitelliform dystrofi

Best vitelliform dystrofi er en autosomal dominant sykdom forårsaket av en mutasjon i genet som koder for Bestrofin, som fører til akkumulering av lipofuscin i det retinale pigmentepitelet. Det kliniske bildet utvikler seg fra en normalt utseende retina til en rund og svakt elevert makulær vitelliform (=likner en eggeplomme) lesjon som senere utvikler seg til et arr. Ved denne tilstanden viser elektroretinogram normale responser, mens elektrookulogram er sub normalt. (7;8)

X-linket retinoschise

Retinoschise er den ledende årsaken til makuladegenerasjon hos menn med en estimert prevalens mellom 1 av 15.000 og 1 av 30.000. Det er en retinal dystrofi forårsaket av mutasjoner i RS1 genet i Xp22.1, som fører til schise (splitting) av den nevrale retina, noe som igjen fører til redusert visuell synsstyrke. (9)

Behandling av arvelige netthinnesykdommer

Miljømessig modifisering

Kosttilskudd i form av A-vitamin (15.000 IE/dag) har i en studie vist seg å være effektiv mot forebygging av synstap ved RP. I den samme studien viste det seg at vitamin E forverrer sykdomsforløpet. De som inntar 15.000 IE/dag av vitamin A, bør ta fastende vitamin A blodprøver og leverfunksjonsprøver årlig for å unngå toksisitet. Hittil er det ikke påvist noen toksiske effekter av 15.000 IE/dag av vitamin A hos voksne pasienter med RP. (2;10)

En annen studie viste at de med RP som tok vitamin A før og under studien og i tillegg fikk $\geq 0,2$ g/dag av omega3-rik fisk viste signifikant mindre tap av sentralt synsfelt i forhold til de som fikk $\leq 0,2$ g/dag. Tre til fire måneder etter oppstart av omega3-rik fisk diett bør det tas fastende RBC DHA, som bør være på minst 4% av total RBC fettsyrer. (2;10)

Disse funnene har vist til en generell anbefaling til pasienter med RP om å innta 15.000 IE/dag av vitamin A og spise 85 gram omega3-rik fisk (ørret, tunfisk, makrell, sild eller sardiner) 1-2 ganger i uken. I tillegg bør disse pasientene unngå inntak av høydose vitamin E. DHA er en stor bestanddel av fet fisk, og de som ikke kan spise fet fisk, anbefales å ta 200 mg/dag av DHA via kapsler. Men de gjøres oppmerksomme på at det i studien ble brukt fet fisk, og ikke kapsler. (2;10)

I tillegg har flere studier vist at lys kan ha skadelig effekt på pasienter med arvelige netthinnesykdommer. Derfor bør pasienter med arvelige netthinnesykdommer – spesielt de med ABCA4- og rhodopsinassosiert sykdom – unngå ubeskyttet og langvarig eksposisjon for kraftig lys inntil dette blir avklart. Disse pasientene anbefales å ha på seg mørke solbriller med fargede sideskjold når de er utendørs på dagtid. (10)

Nye behandlingsmetoder rundt hjørnet

Genterapi

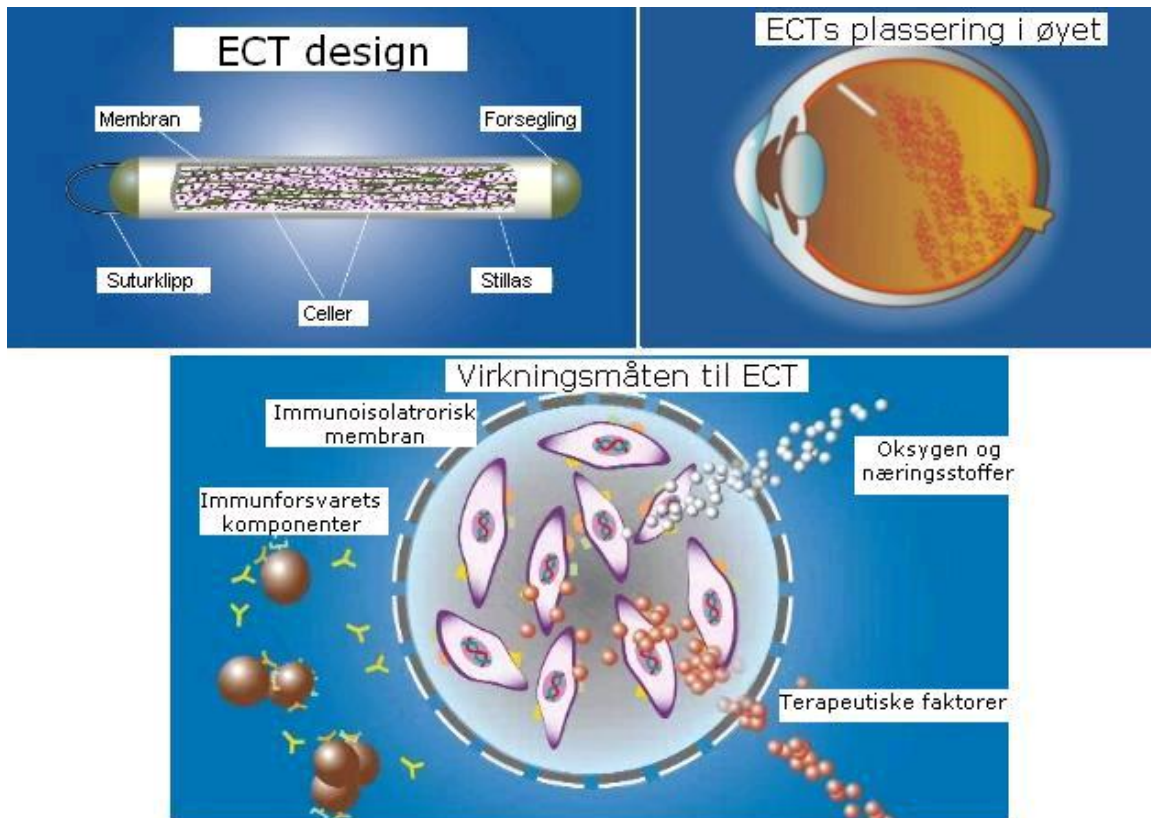
Mange ser på genterapi som den mest lovende behandlingsmetoden i tiden framover. Genterapi-intervensjonene kan inndeles i tre klasser: ”generstatning”, ”mutant allel suppresjon” og ”terapeutisk protein tilførsel”. En vanlig måte å introdusere et transgen inn i retina på er å bruke en viral vektor. Majoriteten av fotoreseptor degenerasjoner er autosomt dominant arvelige og som oftest er årsaken til disse mangel på et genprodukt framfor tilstedeværelsen av et toksisk genprodukt. (10)

Genterapi studier har vist at visse former for retinal dystrofi er mer tilbøyelig for behandling enn andre. Generelt sett er retinal pigment epitel (RPE)-degenerasjoner lettere å behandle enn fotoreseptor defekter. Dette fordi at RPE består av ett lag med celler, mens fotoreseptorene er arrangert i multiple lag. RPE-laget transduseres derfor adekvat med virale vektorer, men ikke fotoreseptorlagene. I tillegg kan en delvis korreksjon av RPE funksjon ha en nevneverdig påvirkning på fotoreseptor funksjon og overlevelse. Forsøk på gnagere har vist at de raskest degenererende dystrofiene er de som er vanskeligst å behandle. Blant de mest lovende forsøkene er gjenoppretelse av synet hos pasienter med defekter i RPE65-genet. Resultatene fra tre kliniske studier av RPE65 defekter var alle lovende, men ingen av deltakerne viste forbedret syn ved elektroretinografi (ERG). Dette kan forklares ved at sykdommen var langtkommen hos deltakerne. Neste fase blir å prøve dette ut på mye yngre pasienter hvor sykdommen ikke er så langtkommen. Man håper at dette vil gi enda bedre resultater. Hos pasienter med denne defekten virker genterapien ved å gjenopprette funksjonen av fotoreseptorcellene, mens det ved andre defekter vil være aktuelt å forebygge ytterligere synstap, spesielt der sykdommen inntreffer i voksen alder. Det er sannsynlig at de neste genterapi-forsøkene vil inkludere pasienter med LCA, X-linket retinitis pigmentosa, og Stargardts sykdom. De faktorene som spiller inn når man skal vurdere hvilke sykdommer man skal inkludere i genterapi forsøk er muligheten til å kunne vurdere synsrestitusjon raskt etter genterapien, pasient-rekruttering, og antall pasienter som er affisert av sykdommen. (11)

Genetisk testing av pasienter med arvelige netthinnesykdommer gir oss informasjon om hvilke genmutasjoner som eksisterer hos dem og vi kan dermed avgjøre om de har en mutasjon som kan behandles. De som har en mutasjon som det finnes en kur for, kan behandles når behandling for denne mutasjonen blir tilgjengelig. De som ikke har en mutasjon som kan behandles, kan ha mutasjoner som enda ikke er kjent. Disse pasientene og deres familier er ekstremt verdifulle med tanke på fremtidige studier av andre genmutasjoner som gir arvelige netthinnesykdommer. Man kan oppnå signifikant besparelse av tid, arbeid og penger ved å konsentrere seg om disse individene. Når man finner nye mutasjoner må man imidlertid huske at ikke alle nye mutasjoner er sykdomsfremkallende. Slike gener som ikke er sykdomsfremkallende, kalles polymorfismer og representerer den genetiske variasjonen som finnes blant individene av en art. (12)

Encapsulated cell technology

Encapsulated cell technology (ECT) vil si bruk av et system som inneholder celler med terapeutiske stoffer som kan påvirke målorganet for å behandle kroniske sykdommer. ECT er et system som bruker levende celler til å sekretere et terapeutisk stoff. Dette oppnås som regel ved genetisk modifisering av celler, slik at de produserer de stoffene vi er interessert i. De modifiserte cellene er innkapslet i semipermeable polymer-kapsler, som så implanteres i øyet. Denne polymermembranen tillater innstrømning av oksygen næringsstoffer, mens den samtidig forhindrer direkte kontakt mellom de innkapslede cellene og cellulære og molekulære elementer av immunsystemet. Cellene produserer det terapeutiske proteinet kontinuerlig og det diffunderer ut av implantatet i målområdet. ECT muliggjør kontrollert og kontinuerlig tilførsel av terapeutiske faktorer direkte til retina og omgår slik blod-retina-barrieren. Hittil har en rekke proteiner med sterke neurotrofiske, antiangiogeniske og anti-inflammatoriske egenskaper blitt oppdaget, og disse kan brukes i ECT-teknologien. Et eksempel på et slikt stoff er CNTF, som i tillegg til å beskytte fotoreseptorene også har en protektiv effekt på retinale ganglion celler. CNTF har vist seg å være den mest effektive protektive faktoren i alle studier, og en kapsel med navnet NT-501 er blitt spesialutviklet for å levere CNTF til netthinnen. ECT er et utmerket valg for behandling av arvelige netthinnesykdommer, spesielt med tanke på den begrensede volummengden i øyet, den lette tilgangen og det kroniske forløpet til sykdommene. (13)



Stamceller

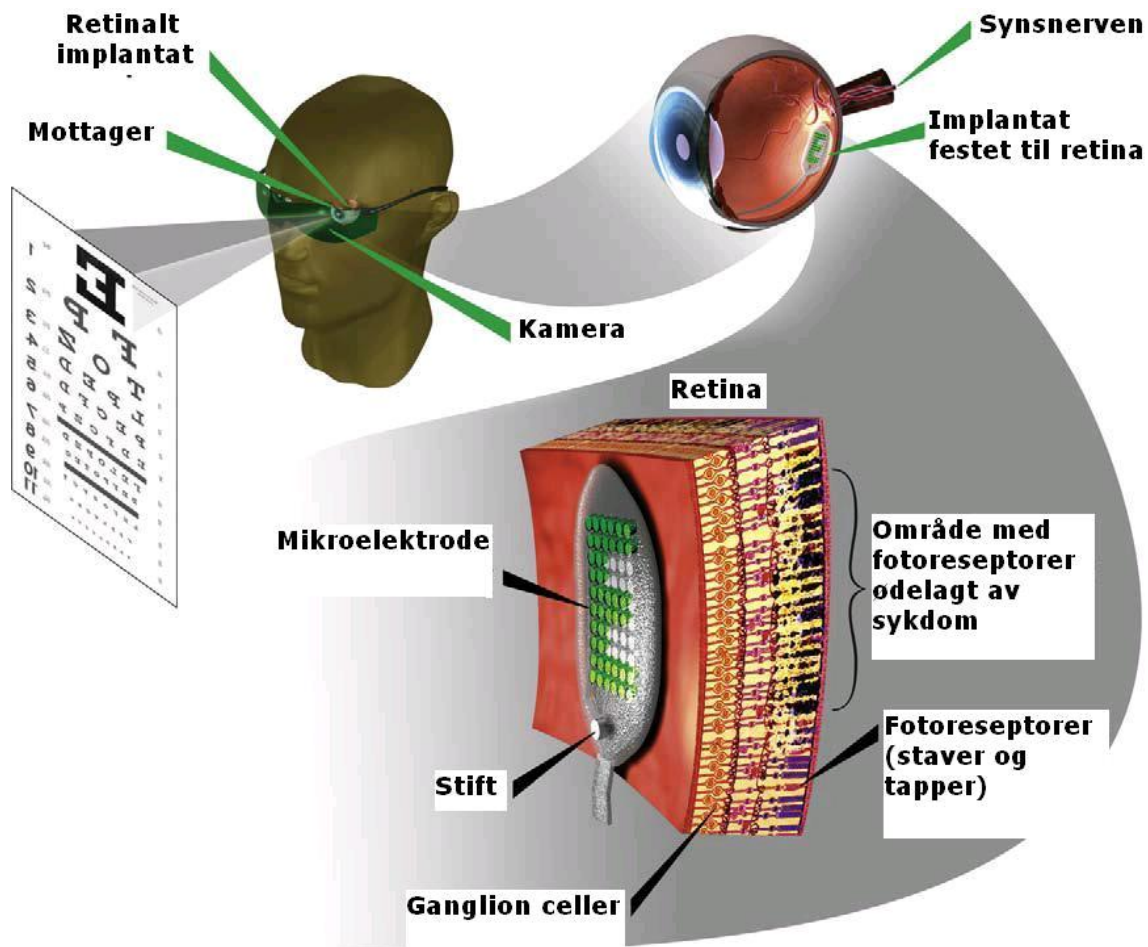
Dyrestudier med nye teknikker i eksperimentell stamcelleforskning har utvidet vår forståelse av nevronal utvikling og nevronal regenerasjon. Stamceller har blitt indusert til å bli differensiert til en mengde forskjellige cellyper inkludert fotoreseptorer og nevroner. Subretinal transplantasjon av nevrale progenitorceller har resultert i repopulasjon av skadet retina, revekst av nevronale aksoner og retardasjon av retinal degenerasjon. Dersom stamceller kan rekrutteres engogent til å reparere retina og hjernen, håper forskerne at stamcelleterapi endelig kan lykkes i å gjenopprette funksjonen gjennom hele den visuelle gangveien. Nevrale progenitor datterceller funnet i det indre nukleære laget i av teleost (gullfisk) retina kan migrere til det ytre nukleære laget og danne stav-forstadier. Progenitorceller ekstrahert fra den limbale regionen av cornea-epitelet hos mus har blitt indusert til å differensieres til retinale nevroner og gliaceller. "Adult retinal pigmentert marginalt ciliært epitel" er generelt den foretrukne progenitor-kilden for nevronal regenerasjon på grunn av at dets stamceller er i stand til å danne alle typer av retinale celler inkludert bipolare, Müller glia og celler som likner på fotoreseptorer. Stamceller injisert inn i corpus vitreum integreres generelt sett ikke godt med retina, med mindre en ONL (outer nuclear layer) lesjon eller en diskontinuitet av fotoreseptorer er tilstede. Dette er fordi retinal skade stimulerer signalmekanismer og frigjøring av vekstfaktorer som veileder migrasjon, proliferasjon og differensiering av stamceller til skadete områder. Stamceller implantert subretinalt danner et beskyttende lag av fotoreseptorer. De integrerer seg i og fortykker ONL. Tykkelsen av ONL sammen med tilsynekomst av nye fotoreseptorlignende celler har blitt presentert som bevis på at

stamceller kan differensieres til retinale fotoreseptorer. Mens noen resultater fra eksperimenter er tvilsomme, er det en økende mengde bevis på at under optimale forhold kan noen stamceller være i stand til å differensiere til fotoreseptorer. Det må presiseres at subretinal trasplantasjon av stamceller kan produsere store intraokulære tumorer som involverer alle lag i øyet. Embryonale stamceller har et Ras-liknende gen som koder for tumordannelse. Man håper at dette problemet kan elimineres ved genetisk modifisering av stamceller, slik at de mangler dette genet. I India utføres det for tiden en fase 1 forsøk av 50 pasienter med retinitis pigmentosa og aldersrelatert makuladegenerasjon av Rajender Prasad og Atul Kumar. Autologe stamceller avledet fra benmarg ble injisert nærme kornea. Foreløpige resultater viser synsforbedring etter en måned med utvidelse av synsvidden fra nær null til et par meter. Et liknende eksperiment utført av Alfred Sapse fra StemCell Pharma på en RP-pasient viste forbedret syn og fargediskriminering, samt redusert fotosensibilitet. (14)

Kunstig netthinne

En kunstig netthinne tar plassen til døde og ikke funksjonelle fotoreseptorer. Den oversetter bilder fra verden utenfor til elektriske signaler i retina som kan oppfattes av hjernen som visuelle bilder. Minst tre firmaer har annonsert at de har intensjon om å ha en versjon av deres kunstige netthinne klar for bruk av mennesker innen 2010. Noen av disse enhetene stimulerer den *subretinale siden* av retina og har den fordelen at avstanden mellom den kunstige netthinnen og de nevrologiske gangveiene blir liten. Andre enheter stimulerer den *epiretinale siden* av retina og har den fordelen at de er lettere å implantere, men har samtidig den ulempen at stimulusene må prosesseres og leveres på en spesiell måte for å erstatte den prosesseringen som vanligvis foregår i den indre retina. Andre systemer igjen fanger opp bildet ved at et kamera er montert utenfor øyet og sender synsinformasjonen til retina gjennom en transkutan forbindelse, mens andre kameraer stimulerer subretinale fotodioder med lyse bilder som projiseres inn i øyet gjennom briller som er designet for dette formålet. Det virker som at de epiretinale enhetene som er koblet til kameraer og energikilder utenfor øyet vil være de første til å komme på markedet. Slike epiretinale enheter fungerer på den måten at et lite kamera monteres bak pasientens briller, som fanger opp et bilde, og i noen modeller av kameraet, sender bildet trådløst til en mikroprosessor, for konvertering til et elektrisk signal (figur 2). Dette signalet sendes så til en spesialisert mottaker og deretter til et mikroelektrode-implantat på netthinnen. Implantatet overfører signalet til de underliggende retinale cellene, som etter en preliminær prosessering, sender signalet gjennom synsnerven for endelig prosessering og syntese av et visuelt bilde i hjernen. For at et okulært implantat skal være suksessfullt, må de sekundære nevronene i retina være funksjonelle og levedyktige.

Flere forskningsgrupper over hele verden utvikler og tester epi- og subretinale implantater hos mennesker. Det mest langtkomne prosjektet er Argus I (16-elektrode enhet) og Argus II (60 elektrode enhet) og fungerer ved at et kamera utenfor øyet sender bilder trådløst til netthinnen hvor det prosesseres delvis og sendes via synsnerven til hjernen. Det er ingen publiserte rapporter per dags dato om andre suksessfulle lang-tids implantater. (10;15;16)



Antioksidanter

Etter at stavene dør ved RP, begynner tappene også å dø. En mulig forklaring til at tappene dør er oksidativ skade. Stavene er i et mangfoldig flertall i forhold til tappene og har et høyt opptak og forbruk av oksygen. Ettersom stavene dør, øker oksygenivået i retina. Det er blitt postulert at fortynning av blodårene i retina er forårsaket av høye nivåer av oksygen i retina, fordi at retinale blodårer kontraherer og tilbakedannes når oksygenivået blir for høyt i retina. Det er blitt funnet økt degenerasjon av tapper og redusert uttrykk av VEGF etter økt tilførsel av oksygen til mus. (17) Tilførsel av antioksidanter har vist seg å gi redusert degenerasjon av tapper ved en modell av raskt progredierende RP. Dataene fra de forsøkene som er blitt gjort i dette feltet foreslår at oksidativ skade fører til degenerasjon av tapper uansett hvilken mutasjon som forårsaker degenerasjonen av stavene, og at ved de tilfellene hvor degenerasjonen av stavene foregår sakte, kan oksidativ skade også forårsake at stavene dør. Beskyttelse fra oksidativ skade ved bruk av antioksidanter kan altså være en behandlingsstrategi ved RP. (18)

Diagnostikk ved Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Mange pasienter har vært til elektroretinografisk utredning ved øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål, på grunn av mistanke om arvelig netthinnesykdom. I tillegg er det tatt blodprøver av medlemmene av Retinitis Pigmentosa (RP) foreningen Norge som ble sendt til Asper Ophthalmics i Estland for å screenes for de mutasjonene som man vet kan forårsake en arvelig netthinnesykdom.

I Norge har vi bare én ICD-kode for å dekke alle arvelige netthinnesykdommer. Det var derfor nødvendig å ha et diagnoseregister over pasienter med disse sykdommene, slik at man, når behandling for forskjellige arvelige netthinnesykdommer blir tilgjengelig, skal kunne gå inn i registeret og plukke ut de pasientene som kan behandles. Det er nå opprettet et slikt register over pasienter med mistenkt arvelig netthinnesykdom ved øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål, samt over medlemmer av RP-foreningen. Dette er et lokalt register, men vi håper at dette kan danne grunnlaget for et nasjonalt register.

Konklusjon

Det er mye lovende forskning på gang og mye tyder på at det snart vil være mulig å behandle flere arvelige netthinnesykdommer. Det være seg kurativ behandling i form av genterapi ved for eksempel Lebers kongenitale amaurose eller symptomatisk behandling i form av ECT, antioksidanter og kunstige netthinner.

Takk til

Takk til RP-foreningen som har gitt økonomisk støtte til og muliggjort lagingen av diagnoseregisteret ved øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Litteratur

1. Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. Optometry 2009; 80: 384-401.
2. Eliot L.Berson. Management of Retinitis Pigmentosa. Retinal Physician 2008.
3. Ahmed E, Loewenstein J. Leber congenital amaurosis: disease, genetics and therapy. Semin Ophthalmol 2008; 23: 39-43.
4. Chung DC, Traboulsi EI. Leber congenital amaurosis: clinical correlations with genotypes, gene therapy trials update, and future directions. J AAPOS 2009; 13: 587-92.

5. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 7.
6. Westerfeld C, Mukai S. Stargardt's disease and the ABCR gene. *Semin Ophthalmol* 2008; 23: 59-65.
7. Goodwin P. Hereditary retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 255-62.
8. Spaide RF, Noble K, Morgan A, et al. Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1392-400.
9. Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, et al. X-linked retinoschisis: an update. *J Med Genet* 2007; 44: 225-32.
10. Stone EM. Progress toward effective treatments for human photoreceptor degenerations. *Curr Opin Genet Dev* 2009; 19: 283-9.
11. Smith AJ, Bainbridge JW, Ali RR. Prospects for retinal gene replacement therapy. *Trends Genet* 2009; 25: 156-65.
12. Koenekoop RK, Lopez I, den Hollander AI, et al. Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: benefits, dilemmas and solutions. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 473-85.
13. Tao W. Application of encapsulated cell technology for retinal degenerative diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 717-26.
14. Mooney I, LaMotte J. A review of the potential to restore vision with stem cells. *Clin Exp Optom* 2008; 91: 78-84.
15. Bertschinger DR, Beknazar E, Simonutti M, et al. A review of in vivo animal studies in retinal prosthesis research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1505-17.
16. Chader GJ, Weiland J, Humayun MS. Artificial vision: needs, functioning, and testing of a retinal electronic prosthesis. *Prog Brain Res* 2009; 175: 317-32.
17. Komeima K, Rogers BS, Lu L, et al. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11300-5.
18. Komeima K, Rogers BS, Campochiaro PA. Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *J Cell Physiol* 2007; 213: 809-15.